

ZUR FRAGE DER SOGENANNTEN "FETTLBERHEPATITIS"

Untersuchungen an Semi-Dünnschnitten

Elke Herrmann

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0099

Aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. Bredt)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ZUR FRAGE DER SOGENANNTEN "FETTLBERHEPATITIS"
Untersuchungen an Semi-Dünnschnitten

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Elke Herrmann
aus Mainz

Mainz 1973

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. R. Wolf

Referent:

Professor Dr. F.K. Kössling

Korreferent:

Professor Dr. H. Bredt

Tag der mündlichen Prüfung:

27.6.1973

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLECHEN 1

TELEFON 06132/5711



Inhaltsverzeichnis

- I Einleitung
- II Problemstellung
- III a) Material und Methodik
b) Kritik der Methodik
- IV a) Ergebnisse
b) Abbildungen
- V Diskussion
 - a) Diagnostische Wertigkeit der Semi-Dünnschnitte im Vergleich zu Paraffin-Schnitte
 - b) Pathogenetische Wertigkeit der Semi-Dünnschnitte
- VI Zusammenfassung
- VII Literatur
- VIII Lebenslauf

E i n l e i t u n g

Eine Verfettung des Parenchyms in einer Lebercirrhose wurde erstmals 1836 von ADDISON (1) beschrieben. 1839 wurde von KORITANSKY (28) die verfettete Leber der Alkoholiker als Vorläuferin der Lebercirrhose bezeichnet. Auch FRERICHS (9), COHNHEIM (5) und FOERSTER (8) stellten fest, dass eine Leberverfettung Folge eines Alkoholschadens sein könnte; sie verwiesen jedoch auf weitere ätiologische Faktoren wie respiratorische Insuffizienz, Mangelernährung, Diabetes mellitus, Vergiftungen, Fettsucht und Infektionserkrankungen.

Die intravitale Diagnose der "Fettleber" blieb bis zur Entwicklung der Leberpunktion letztlich nur eine Vermutung, da bei dieser Leberveränderung klinische Beschwerden selten und uncharakteristisch, klinisch-chemische Untersuchungen bzw. Funktionsproben in ihrem Aussagewert unsicher und auch die palpatorische Untersuchung nicht beweisend sind. Letztlich konnte somit die Diagnose "Fettleber" nur pathologisch-anatomisch gestellt werden. - Erst mit der Einführung der intravitalen Leberpunktion ist die Leberverfettung wieder stärker in den Blickpunkt des Interesses gerückt, da Leberverfettungen bei zahlreichen Patienten nachgewiesen werden konnten. Für die Entstehung einer Fettleber sind grundsätzlich vier Möglichkeiten denkbar (TRALER (34)):

1. Vermehrte Fettsynthese,
2. verminderter Fettabbau,
3. vermehrter Fettantransport,
4. verminderter Fettabtransport.

Die Zahl der ätiologischen Faktoren ist ausserordentlich gross. In einer Zusammenstellung von POPPER und SCHAFFNER (24) bzw. von THALER (34) werden genannt: alimentäre Faktoren (Unterernährung, Eiweissmangelernährung, Kohlehydratmast, fettreiche Ernährung); Mangel an lipotropen Faktoren; Stoffwechselkrankheiten (Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus, essentielle Hyperlipämien); Malabsorptions-Syndrome und Kachexie bei konsumierenden Erkrankungen; toxische Faktoren (Tetrachlor-Kohlenstoff, Pilzvergiftungen, Narkotika, bakterielle Toxine); Sauerstoffmangel; Alkoholabusus. Der Häufigkeit nach stehen in unserer derzeitigen Gesellschaft drei Ursachen an der Spitze: chronischer Alkoholabusus, Fettsucht, Diabetes mellitus; dabei sind die beiden letztgenannten Faktoren eng pathogenetisch verknüpft (KALK (14), THALER (34), KNICK und Mit. (18)). Es erscheint wesentlich, dass die Leberverfettung prinzipiell reversibel ist. Bei wechselndem Verfettungsgrad der Leber schwankt im wesentlichen der Triglyzeridgehalt, während Cholesterin- und Phosphatidmengen nur in engen Grenzen variieren (KREMER und Mit. (19)).

Durch die klinische Beobachtung der "Fettleber" und morphologische Verlaufskontrollen anhand wiederholter Punktionen konnte in einem Teil der Fälle ein Übergang der Fettleber in eine Lebercirrhose nachgewiesen werden. Als morphologisches Bindeglied werden entzündliche Veränderungen in der verfetteten Leber angesehen. Diese Tatsache wurde von KALK (14) zu einer formalen Einteilung

der "Fettleber" benutzt: Er unterschied zwischen "Fettleber" ersten Grades (reine Leberverfettung) "Fettleber" zweiten Grades (Fettleber mit entzündlichen Veränderungen) sowie "Fettleber" dritten Grades (Leberverfettung mit Cirrhose). Von einigen Autoren (LELBACH -22-) wurde diese Einteilung um eine vierte Gruppe "Fettleber mit entzündlicher Mesenchymreaktion" ergänzt. Diese zunächst vorwiegend klinisch bzw. klinisch-chemisch begründete Einteilung führte insbesondere zur Entwicklung des Begriffes "Fettleberhepatitis", um den sich besonders THALER (33) verdient gemacht hat. Diese Einteilung beinhaltet zunächst noch keine Aussagen über die causale bzw. formale Pathogenese der sogenannten "Fettleberhepatitis" bzw. "Fettlebercirrhose". Mehrere Entstehungsweisen sind denkbar:

Einmal könnte die "Fettleber" selbst die Ursache der entzündlichen Veränderungen sein. Diese Vorstellung wird insbesondere von MARKOFF (11) vertreten. Als wesentlicher pathogenetischer Faktor wird ein Platzen von cystisch-verfetteten Leberepithelien mit Freisetzen von Fetttropfen angenommen, die analog einer Fremdkörperreaktion zur Auslösung einer Entzündung führen. - Eine andere Gruppe von Autoren sieht die Ursache der "Fettleberhepatitis" in der zur Verfettung führenden Noxe. Am Beispiel des Alkohols bedeutet dies, dass der Alkohol sowohl Leberverfettung als auch toxisch bedingte Leberzellnekrosen verursacht, die Vorstufe entzündlicher Reaktionen sind. - Als dritte Entstehungsweise kann die Kombination von Leberverfettung mit unabhängiger Hepatitis

(z.B. Virushepatitis bei diabetischer Fettleber) angenommen werden. - Schliesslich ist viertens die Vorstellung möglich, dass die verfettete Leber auf zusätzliche Noxen empfindlicher reagiert und somit die Entwicklung von Zellnekrosen bzw. entzündlichen Reaktionen begünstigt wird. Diese Auffassung wird insbesondere von AVERAULT und LIGER (2) im Zusammenhang mit der alkoholischen Leberverfettung postuliert.

Über die formale Pathogenese der sogenannten "Fettleberhepatitis" und "Fettlebercirrhose" finden sich im Schrifttum unterschiedliche Auffassungen. von KALL werden als wesentliches Moment bei der Entwicklung der Cirrhose die Veränderungen im periportalen Bereich betont. Dem gegenüber stellen andere Autoren das Auftreten von Einzel- und Gruppennekrosen im Inneren der Läppchen in den Vordergrund, auf die dann eine entzündliche Reaktion folgt. Auch POPPER und CUFFELER (24) betonten die wesentliche Bedeutung der Zellnekrosen, in deren Gefolge sich im Leberläppchen Karben und bindegewebige Septen entwickeln. Je nach Lokalisation der Nekrosen entstehen Septen, die vom Läppchenzentrum oder dem Periportalfeld ausgehen bzw. sich in Atrophiestrassen bilden; daneben entstehen intralobuläre Karben. - Die "Fettleberhepatitis" wird von THALER (34) weiterhin in zwei Formen - eine akute und eine chronische - eingeteilt. Bei der ersten stehen massive sublobuläre Parenchymnekrosen im Vordergrund, bei der zweiten entwickeln sich einzelne

diskrete Epithelnekrosen über einen langen Zeitraum hinweg. In Abhängigkeit von diesen unterschiedlichen Verläufen bietet die entstandene Cirrhose zwei Erscheinungsbilder:

Es kann sich eine postnekrotische oder eine septale Cirrhose entwickeln.

Ebenso wie die formale Pathogenese der sogenannten "Fettleberhepatitis" und "-cirrhose" ist auch ihre causale in der Literatur umstritten. Bei der durch Alkohol bedingten "Fettleber" ist der Übergang in eine Cirrhose so oft beobachtet worden, dass er als erwiesen angesehen werden kann (CONNOR (6), HILSWORTH (12), MOSCOWITZ (23), THALER (33, 34), WALK (14), POPPER und SCHAFFNER (24), KLINGL (16)).

Von THALER (34) und TAKASHI (32) wird dagegen darauf hingewiesen, dass auch bei diabetisch bedingter Leberverfettung eine entzündliche Reaktion eintreten kann. Übereinstimmung herrscht lediglich darin, dass ein Alkoholschaden den weitest- aus grössten Teil von Entzündungen und Cirrhosen auslöst. Die Diskrepanz der Auffassungen wird auch in der Nomenklatur deutlich: Während THALER (33) von einer "Fettleberhepatitis" spricht, wird von anderen Autoren (BECKETT, LIVINGSTONE, MILL (4)) der Ausdruck "Alcoholic hepatitis" benutzt.

Auch mit morphologischen Methoden ist bislang eine sichere Differenzierung nicht möglich.

histologische und elektronen-optische Untersuchungen haben zwar eine Reihe von Leberveränderungen nachweisen können, die für einen Alkoholschaden charakteristisch sind: regellos über die Läppchen verteilte gemischttropfige Verfettung, unterschiedliche Kerngrössen der Leberepithelien, Zellschwellung, Cholestase, Nekrosen in Form von hyalinen Körpern, Zytolysen und Untergang verfetteter Zellen in unterschiedlichem Ausmasse, fokale Zytoplasmanekrosen als bizarre Eiweissfärbung (sogenannte Mallory-Körper), Vermehrungen des glatten endoplasmatischen Retikulums sowie leukozytäre Abraumvorgänge, eine örtliche betonte Aktivierung der Sternzellen, Eisenspeicherung im RES und stärkere gemischtzellige Infiltration der Periportalfelder sowie Faservermehrung. (KLEIN (17), AVENARIUS und EGER (2), THALER (34), POPPER und SCHAFFNER (24), LAPP (21), COSSEL (17)). Die genannten Veränderungen sind jedoch in keinem Falle für einen Alkoholschaden spezifisch; das gilt sogar für das sogenannte alkoholische Hyalin (KERN -15-)

11. Problemstellung

Die histomorphologischen Veränderungen in der verfetteten Leber einschliesslich ihrer Übergangsstadien zur Cirrhose sowie der intraepithelialen Alterationen bei toxischen Schädigungen sind

vielfach Gegenstand histologischer und elektronenoptischer Untersuchungen gewesen. Ein Teilder ermittelten Befunde wurde in der Einleitung referiert. Dabei wurde festgestellt, dass in verfetteten Lebern, insbesondere bei chronischer alkoholischer Schädigung, allgemeine Epithelveränderungen verschiedener Art bis zur Nekrose und mesenchymale Reaktionen bis zur Cirrhose auftreten. Nach nahezu übereinstimmender Ansicht sind zumindest die Einzelphänomene unspezifisch. Praktisch sind von besonderem Interesse jene Formen entzündlicher Reaktionen, die eine Differentialdiagnose zwischen chronisch-aggressiver Hepatitis und sogenannter "Fettleberhepatitis", bei letzterer auch zwischen akuter und chronischer Form, erlauben. Es erscheint daher die Frage berechtigt, in wieweit bei der Aufklärung der causalen und formalen Pathogenese sowie bei der differentialdiagnostischen Abklärung der Leberverfettung und ihrer Komplikationen Fortschritte durch neue histologische Methoden erreicht werden können.

Die von uns angewandte Methode der Silber-Imprägnation von Semi-Dünnschnitten gestattet eine Durchmusterung von Präparaten bei hohen Mikroskopvergrößerungen ohne Überlagerungsphänomene. Andererseits können im Gegensatz zu elektronenmikroskopischen Beobachtungen relativ grosse Schnitte angefertigt werden. Weiterhin ergibt die Methode eine gute Darstellung von Faserstrukturen. - Es erscheint damit die Formulierung der folgenden Fragestellung sinnvoll:

1. Beschreibung des histomorphologischen Bildes der verfetteten Leber im Semi-Dünnschnitt-Präparat.
2. Prüfung der diagnostischen und differential-diagnostischen Bedeutung dieser Methode.
3. Beschreibung der formalen Pathogenese sekundär entzündlicher Veränderungen in Fettlebern mit dem Versuch einer Korrelation zu elektronenmikroskopischen Befunden.

III. Material und Methodik

Untersucht wurden 115 Leberpunktate mit den histologischen Diagnosen "Leberverfettung", "Leberverfettung mit mesenchymaler bzw. entzündlicher Reaktion" und sogenannten "Fettcirrhosen". Eine Übersicht des Untersuchungsgutes findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1:

Gruppe:	Befund:	Anzahl:
1	reine Leberverfettung Narbenleber Zustand nach Hepatitis	30
2	Leberverfettung mit mesen- chymaler Reaktion	21
3	Leberverfettung mit reaktiver Hepatitis	38
4	Leberverfettung mit beginnen- dem Umbau dto. mit florider Cirrhose	26
insgesamt		115

Zu diesen Untersuchungen wurden die in Formalin fixierten Leberzylinder zweigeteilt. Vom grösseren Teil wurden nach Paraffineinbettung Hämatoxylin-Eosin, mit der Berliner Blau-Reaktion und nach van GIESON gefärbte Schnitte zur diagnostischen Beurteilung hergestellt. Vom Rest des Materials wurden Blöckchen mit einer Kantenlänge von 1 - 2 mm abgeteilt und zur Herstellung der Semi-Dünnschnitte verwandt. Die Blöckchen wurden

für 105 Minuten in 1%-iger Osmiumsäure nachfixiert. Anschliessend wurde das Material in Aqua dest. ausgewaschen und in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Danach wurden die Blöckchen in einem Methyl-Buthyl-Methacrylat-Gemisch eingebettet.

Herstellung des Methyl-Buthylmethacrylat-Gemisches:

Entstabilisierung der Buthyl- und Methylmethacrylat-Lösungen über Aluminiumoxyd. - Herstellung einer Stammlösung aus 95 Teilen entstabilisierten Buthylmethacrylats und 5 Teilen entstabilisierten Methylmethacrylats.

Arbeitsgang: Die Blöckchen wurden wie folgt eingebettet:

Gemisch aus einem Teil Stammlösung und einem Teil Methanol: 30 Minuten.

Reine Stammlösung: 2 x 60 Minuten.

Stammlösung mit 2%-igem Anteil von Benzoidperoxyd (wasserfrei): 30 Minuten.

Vorpolymerisation in benzoidperoxydhaltiger Stammlösung bei 55° - 60° C für 30 Minuten.

Nach Abkühlen der vorpolymerisierten Lösung Einfüllen in Gelatine kapseln und Einbringen des Gewebblöckchens. Perforation des Kapselverschlusses zur Vermeidung von Blasenbildung;

anschliessend Polymerisation der gefüllten Kapseln bei 60° C für 40 Stunden.

Nach Zutrimmen der Blöckchen Anfertigung von Schnitten (Ultra-Mikrotom nach Fernandez-Moran, Leitz Metzlar bzw. Ultra-Mikroto O. - u. S., Reichen bei gelbgrauer Interferenzfarbe = maximal 0,3 μ).

Silberimprägnation nach Novat.

Aufziehen der Schnitte auf fettfreie Objektträger und Antrocknung bei 60° C.

Auswaschen in Xylol: 2 x 60 Minuten.

Eindecken in Dekitt.

III b: Kritik und Methode

Bei der Herstellung und Färbung der Semi-Dünnschnitte ergeben sich zahlreiche Fehlerquellen, die z.T. bekannt und vermeidbar, z.T. unbekannt und deshalb nicht zu beeinflussen sind. - Fixationsartefakte: von besonderer Bedeutung ist das Auftreten heller und dunkler gefärbter Gewebsbezirke bzw. von Einzelzellen. Die Zellen erscheinen entweder dunkel und zeigen ein dichtes granuläres Zytoplasma bzw. sie sind hell, vergrössert und optisch nahezu leer. Die Kerne erscheinen gleichfalls gebläht und blass bzw. geschrumpft,

stechapfelförmig konturiert und dunkel. von GALOTIS und MOSSES (10) sowie von ICHIKAWA (13) konnte für die Leber bzw. das Pankreas nachgewiesen werden, dass es sich bei diesen Färbungs-differenzen um Folgen ungenügender Entwässerung des Gewebes oder anoxischer Schädigung vor der Fixation handelt. - Schnittfehler: Vor dem Beginn des Schneidevorganges müssen die Gewebsblöckchen von der umgebenden Einbettungsmasse befreit (getrimmt) werden. Dies ist am besten möglich, in dem man das Blöckchen die Spitze einer flachen Pyramide bilden lässt (Abb. 1 A). Ist die Pyramide zu steil (Abb. 1 B) oder steht das Blöckchen zu weit aus der Halterung hervor (Abb. 1 C) besteht die Gefahr, dass das Blöckchen nicht genügend in seiner Stellung fixiert bleibt und durch den Wasserdruck unterschiedlich dicke Schnitte entstehen. Eine weitere vermeidbare Fehlerquelle sind Scharten der Glasmesserschneide, die zu Schnitzzerreissungen führen können.

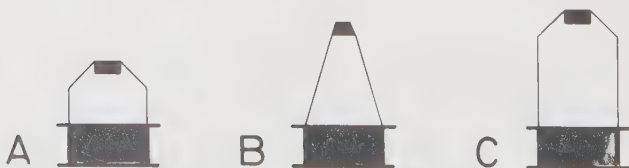


Abb. 1 A - C

Färbefehler: Bei der Silberimprägnierung der Semi-Dünnschnitte ergaben sich auffallende Unterschiede der Färbedauer: dicke Schnitte wurden schneller imprägniert bzw. intensiver bräunlich gefärbt als dünnere. Ausserdem konnte festgestellt werden, dass der Fettgehalt der einzelnen Leberpartikel die Geschwindigkeit des Färbevorganges beeinflusst. Bei gleicher Vorbehandlung benötigten die Schnitte mit hohem Fettgehalt eine bis zu dreifache Färbedauer. Weiterhin war auffallend, dass in ungenügend gereinigten Glasgefässen ein Silber-spiegel an der Gefässwand auftrat und dass in diesen Fällen der Färbevorgang beschleunigt ablief. Die Ursache dieses Phänomens können wir nicht erklären. Es muss jedoch festgestellt werden, dass die Qualität der Färbung durch diese Silberspiegelbildung nicht leidet. - Die Nachfixierung mit Osmiumsäure bedingt z.T. eine grau-schwarze Granulierung der Fetttropfen. Das kann insbesondere bei kleinen Fetttropfen gelegentlich dazu führen, dass Schwierigkeiten bei der Differenzierung zu Pigmentgranula auftreten. - Mit der angewandten Färbung ist es nahezu unmöglich Pigmente zu differenzieren, da sie sich durchwegs als granuläre und homogene dunkelbraune bis schwarze Körnchen darstellen. Lediglich nach ihrer Lokalisation in der Zelle bzw. im Leberläppchen ist eine Korrelation zu histologischen Befunden möglich. - Die häufigsten Artefakte stellen Silbergranula dar, die als flächenhafte Verunreinigungen diffus über

den ganzen Schnitt verteilt liegen können. Sie sind jedoch von Pigmenten gut abzutrennen, da sie als Film auf dem Schnitt und insofern in einer anderen Betrachtungsebene gelegen sind. Andererseits bleibt die Silberimprägnierung der Gitterfasern in der Wand der Sinusoide gelegentlich trotz erheblich verlängerter Färbedauer aus. In ähnlicher Weise variiert die Anfärbbarkeit der kollagenen Fasern von hell- bis dunkelbraun. Eine schlüssige Erklärung dieses Phänomens lässt sich nicht angeben. Über das unterschiedliche Verhalten der argyrophilen Fasern wäre allenfalls auf die Annahme von WASSERMAN (35) zu verweisen: Dieser vermutet, dass die Fixation durch Osmiumsäure bzw. die Einbettung in Methacrylat eine schädigende Wirkung auf Gitterfasern ausüben kann.

Materialien

Die Silberimprägnation von Semi-Dünnschnitten der Leber erlaubt eine gut differenzierende Darstellung von mesenchymalen und epithelialen Zellelementen im Bereich der Periportalfelder, von Sinusoidwandzellen, von Gitterfasern im Bereich der Sinusoide und auch der Leberepithelien.- Im Regelfall erkennt man in den Periportalfeldern Anschnitte von Arterien, Venen und Gallengängen unterschiedlicher Grösse, die in locker strukturierte, dunkelbraun gefärbte Faserbündel eingebettet

sind. Die Gallengangsepithelien zeigen einen relativ grossen, runden, leicht ovalären gelblich-bräunlich gefärbten Kern und ein dichtes nahezu identisch gefärbtes Zytoplasma. Um die Gallengänge ist eine Basalmembran erkennbar. Die Differenzierung von Arterien und Venen ist gut möglich. An der Grenze der Periportalfelder zum Parenchym findet sich eine schmale argyrophile Membran, die an den Einmündungen der Sinusoide bzw. der Gallengangsjunktionen unterbrochen ist.

Pathologische Veränderungen der Periportalfelder bestehen in der Regel in einer Verbreiterung. Diese kann unterschiedlich bedingt sein. Bei entzündlichen Infiltraten ist eine zytologische Differenzierung der Einzelzelelemente nicht immer mit Sicherheit möglich. Gut erkennbar sind Lymphozyten, die einen homogenen dunkelbraunen Kern und einen schmalen, wenig eingefärbten Zytoplasmasaum aufweisen. Auch Granulozyten können eindeutig identifiziert werden; eine Abtrennung der eosinophilen von den neutrophilen Granulozyten gelingt jedoch nur in einem Teil der Fälle und hier lediglich anhand der Kerngestalten. Makrophagen und Fibroblasten erscheinen als relativ grosse polymorphe Zellelemente mit gleichfalls unregelmässig geformten Kernen. Ihre Differenzierung ist nicht in jedem Falle möglich. An der Einmündung der Sinusoide können diese zelligen Infiltrate weit ins Parenchym hineinreichen. Dabei finden sich oft auffallend grosse Zellen mit fein granuliertem Zytoplasma und einem gebläht aussehenden,

gelappten Kern, die meist in der Nachbarschaft zugrundegehender Leberepithelien zu finden sind und am ehesten mit Makrophagen identifiziert werden dürften. - Gallengangsvermehrungen bzw. Gallengangsproliferate lassen im Grenzbereich der Periportalfelder zum Parenchym Zellen erkennen, die als Übergangsformen zwischen Leberepithelien und Gallengangsepithelien erscheinen. Eine Basalmembran ist hier teilweise nachweisbar. Sie sind den biliären Hepatozyten (POPPER und SCHAPFNER (24) vergleichbar. Abb. 5 - Eine Verbreiterung der Periportalfelder kann jedoch auch weniger durch Zellvermehrung als durch ausgeprägte Vermehrung argyrophiler Faserelemente bedingt sein. Dabei findet man Fasern unterschiedlichen Kalibers, die z.T. breite Bänder und "Scnollen" bilden. Feinere und gröbere Faserzüge strahlen septenartig ins Parenchym ein und geben dem Periportalfeld ein sternförmiges Aussehen. Diese Faserproliferation bedingt nicht in jedem Falle einen Kontakt benachbarter Periportalfelder.

Die Wandzellen der Sinusoide zeigen bereits normalerweise ein unterschiedliches Bild. Sie imponieren als polygonale spindelige oder runde Zellelemente. Der Kern ist scharf begrenzt, unterschiedlich geformt; er differiert in Farbe und Beschaffenheit des Karyoplasmas nur unwesentlich vom Zytoplasma dieser Zellen. Eine Zellmembran ist in einem Teil der Fälle nicht sicher zu erkennen. - Eine Phagozytoseaktivität ist häufig nachweisbar. Man erkennt dann im Zytoplasma

bräunlich bis rötlich gefärbte Granula unterschiedlicher Grösse, damit geht auch eine Vergrösserung der Uferzellen einher, die z.T. fast das Ausmass von Leberepithelien erreichen kann. Herdförmige Ansammlungen der Uferzellen können zu einer starken Lumeneinengung der Sinusoide führen. Bei Vermehrung der Sinusoidwandzellen sind diese auf beiden Seiten des Gitterfasernetzes erkennbar, d.h. sowohl auf der Seite des Sinusoidlumens als auch zwischen Gitterfasern und Leberepithelien, Abb. 9. Bei diesen zwischen Hepatozyten und Gitterfasern gelegenen mesenchymalen Zellelementen ist eine Differenzierung bzw. Abgrenzung von "Lipozyten" mit unserer Methode nicht möglich. Man erkennt hier zwar annähernd dreieckig gestaltete Zellelemente mit Fettspeicherung, da Kerne fehlen dürfte es sich bei diesen Formen eher um Anschnitte von Leberepithelien handeln.

Die Gitterfasern im Bereich der Sinusoidwandung stellen sich normalerweise in Abhängigkeit von der Schnittrichtung bzw. dem Faserverlauf als intensiv dunkelgefärbte überwiegend punktförmige bisweilen strichförmige Strukturen dar, die der Wand der Epithelien dicht anliegen bzw. z.T. in der epithelialen Zellwand zu liegen scheinen. - Bei stärkerer Sklerosierung der Leber werden sie dicker, zahlreicher und erscheinen miteinander fusioniert. Das kann zu einer kontinuierlichen Umscheidung der Lebertrabekel führen, so dass basalmembranähnliche Bilder entstehen. Die Verdickung und Verdichtung dieser Fasern kann solche Ausmasse annehmen, dass eine quasi mehrschichtige Basalmembran resultiert (Abb. 4).

In einzelnen Fällen zeigen die Fasern auch Farbunterschiede zwischen hellbraun bis tief-schwarz. Dieser Unterschied spiegelt möglicherweise die Menge der neugebildeten kollagenen Faserelemente. In einzelnen Fällen sind auch im interzellulären Raum Ausläufer dieser Fasern zu finden. - An Stellen zugrundegegangener Hepatozyten finden sich z.T. kleine Narben sowie auch Narbenstränge, die Verbindung zu den Septen des periportaln Feldes haben können (Abb. 3). Auf diese Weise entsteht eine fasrige Durchschmürung der Läppchen, die einen Übergang in Cirrhose einleitet.

Die unveränderten Leberzellen stellen sich in Abhängigkeit von der Schnittführung annähernd rechteckig z.T. auch dreieckig dar. Sie zeigen eine blass-braune scharfe Zellmembran; diese Zellmembran bildet auch die Wand der interzellulären Gallenröhrchen. Der Zellkern zeigt gleichfalls eine dunkle Membran und enthält ein fein granuliertes Karyoplasma, das heller oder auch dunkler als das Zytoplasma imponieren kann. In einem Teil der Fälle finden sich Kerne mit homogenem Kernplasma, das teils gelb, teils braun-rot, teils auch nahezu schwarz erscheint. In allen Fällen tritt eine starke Variation der Kerngrösse auf. Die Nucleolen färben sich stets dunkler als das Karyoplasma. - In Lochkernen findet sich eine stark verdichtete Kernmembran, da das Kernplasma durch das eingelagerte Glykogen an der Kernwand komprimiert wird. - Fetteinlagerungen in der Zelle bieten unterschiedliche Bilder: Fetttropfen erscheinen entweder als silberglänzend-homogene Tropfen, die z.T. auch grau-schwarze Granula enthalten

können oder als optisch leere Aussparungen. Eine Membran um die Fetttropfen ist nicht nachweisbar. Kleinste optisch leere Hohlräume sind dagegen nicht mehr mit Sicherheit als Fetteinlagerungen zu identifizieren, da es sich hierbei auch um vakuolär veränderte Zellorganellen handeln kann.

Eine feintropfige Verfettung führt zu einer eigentümlich schaumig-wabigen Zellumwandlung. Sinusoidwandnahe Anschnitte dieser Zellen können eine gewisse Ähnlichkeit mit den sogenannten Lipozyten aufweisen. Die deutlich darstellbare Zellmembran spricht jedoch für die Deutung als Anschnitte von Leberepithelien. - Eine grobtropfige Verfettung der Zellen führt zur Verdrängung des Zytoplasmas und des Zellkernes an die Zellwand. Dabei kommt es in der Regel zu einer Abrundung der Epithelien, bei einem Teil der Fälle ist noch eine Vergrößerung nachweisbar. Die formale Pathogenese der Zystenbildung lässt sich an den vorliegenden Schnitten gut verfolgen: bei grobtropfig verfetteten, benachbarten Zellen zeigen sich Ausbuchtungen der Zellmembranen zur Nachbarzelle hin. Hier finden sich dann Defekte der Zellmembran und schliesslich ein Konfluieren der Fetttropfen. In der Regel sind an der Zystenbildung nicht mehr als 3 - 4 Leberepithelien beteiligt (Abb. 2).

Zytoplasmaveränderungen neben der Verfettung bestehen im wesentlichen in granulären bzw. homogenen Zytoplasmaverdichtungen. Diese erscheinen teils in perinukleärer, teils in peribiliärer Lokalisation (Abb. 6). Sie sind von unterschiedlicher Grösse, im Extremfall annähernd kerngross,

stets homogen, ihre äussere Begrenzung ist teils rundlich, teils stechapfelförmig. Am ehesten dürfte es sich hierbei um Äquivalente von sogenannten hyalinen Körpern bzw. von alkoholischem Myalin handeln (Abb. 7,8). - Pigmentgranula erscheinen in unterschiedlicher Form, Grösse und Lokalisation; sie sind durchweg tief-schwarz eingefärbt. Auffällig ist lediglich eine Häufung der Pigmentgranula im Bereich der peribiliären Zytoplasmaverdichtungen. Eine Differenzierung der Art des Pigmentes ist somit nur in Abhängigkeit von der Lokalisation in der Zelle bzw. im Läppchen möglich.

Epithelnekrosen bieten gleichfalls unterschiedliche Bilder (Abb. 10). Man erkennt Koagulationsnekrosen, die eine zunehmende Verdichtung und Homogenisierung von Zytoplasma aufweisen und schliesslich als dunkelgefärbte, granuliert oder homogene Elemente im Verband der Trabekel bzw. im Sinusoidlumen nachweisbar sind. Sie dürften den sogenannten Councilmanbodies entsprechen. Andere Zellnekrosen zeigen eine Ansammlung von Sternzellen in der Umgebung. Es handelt sich hierbei um verfettete bzw. vakuolig umgewandelte Epithelien, die in einigen Fällen ein dunkleres Zytoplasma bzw. unterbrochene Zellmembranen besitzen. Sternzellproliferationen und Makrophagen, die zwischen den Gitterfasern der Sinusoide und den Epithelien der Trabekel nachweisbar sind, könnten formalpathogenetisch Entwicklungsstadien dieser Zellnekrosen sein (Abb. 11). In seltenen Fällen finden sich um verfettete Leberepithelien

Ansammlungen von 5 - 8 Granulozyten; auch hier scheint es sich um ein Phänomen der Zellnekrosen zu handeln, da die Leukozyten z.T. im Inneren der Leberepithelien erscheinen (Abb. 12).

Diese Zellnekrosen sind in allen diagnostischen Gruppen anzutreffen; es besteht lediglich ein quantitativer Unterschied zwischen den Gruppen "reine Leberverfettung" und "Leberverfettung mit mesenchymaler Reaktion" einerseits und den Fällen mit "Fettleberhepatitis" und "Fettlebercirrhosen", die gehäuft Nekrosen zeigen.

IVb: Abbildungen 2 - 12 von nach .OVAT' silberimprägnierten Semi-Dünnschnitten mit maximal 0,3 /¹¹ Dicke. - Vergrößerungen 400 oder 1000-fach.

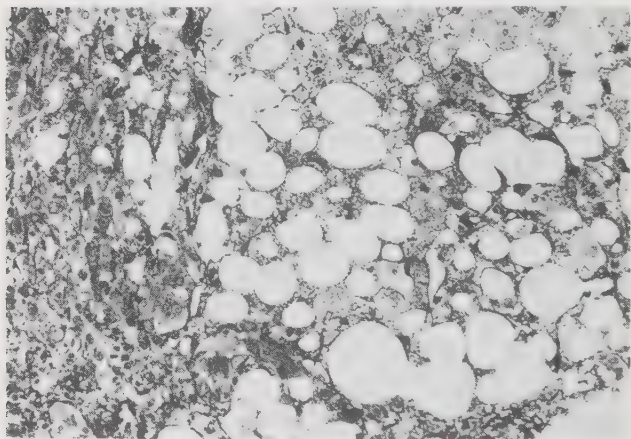


Abb. 2: Fettcystenbildung - Vergrößerung 400-fach

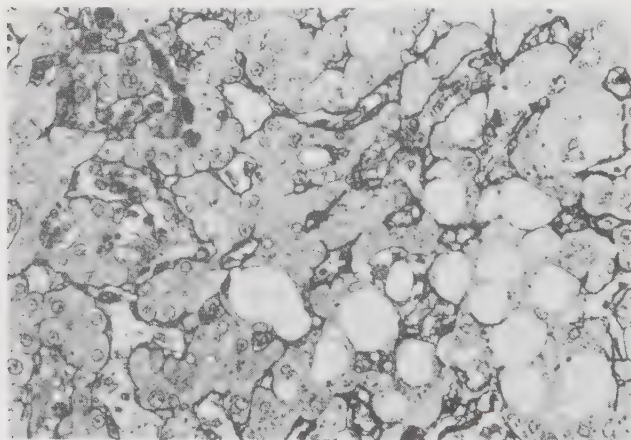


Abb. 3: septenförmige Fibrosierung der Leber mit ausgeprägter Proliferation der Sinusoidwandzellen. Vergrößerung 400-fach

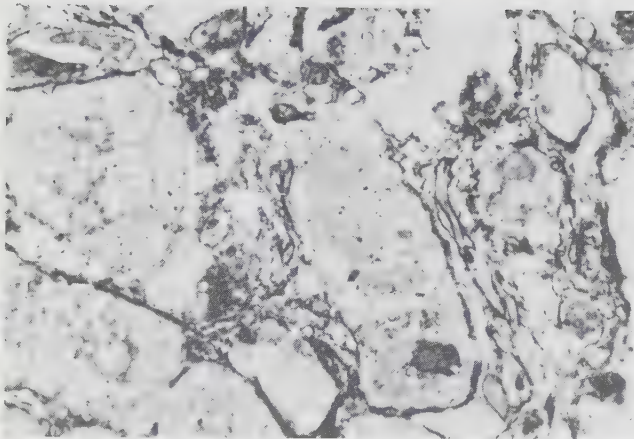


Abb. 4:

Ausgeprägte Faserbildung im Bereich der Sinuswände
Hyalintropfige Degeneration des Zytoplasmas der
Epithelien. - Vergrößerung 1000-fach

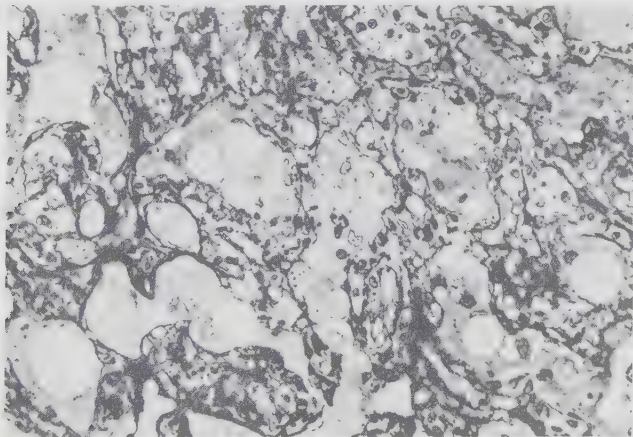


Abb. 5

Sogenannte "Transformationszellen". Leberverfettung
mit reaktiver Entzündung. Ausgedehnte Epithelnekrosen,
entzündliche Reaktionen und Vernarbung; Gallengangs-
wucherungen mit "Transformationen"- Vergr. 400-fach

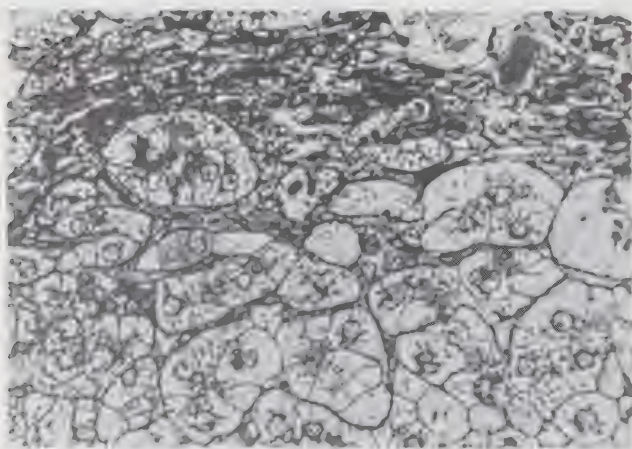
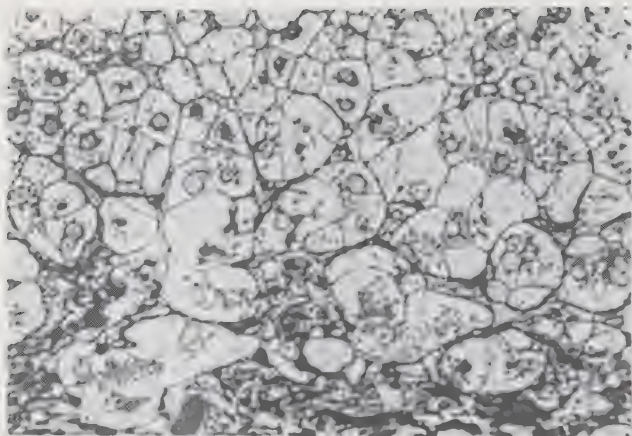


Abb. 4. c. und d.

Cytoplasmaverdichtungen perinukleär und peribiliar
gelegen. - Vergrößerung 100-150x

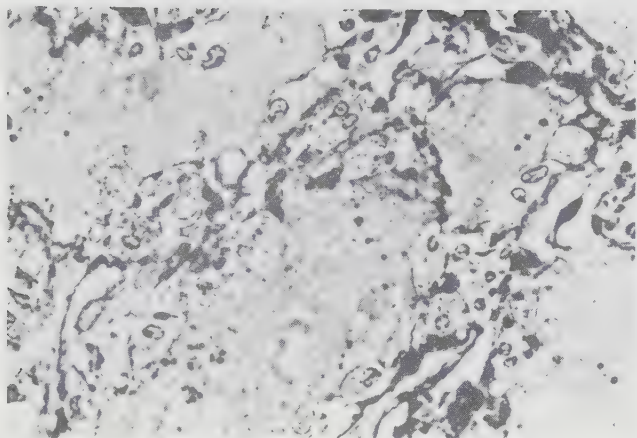


Abb. 7

Alkoholische Hyalin-Bildung und hyalintropfige
Entartung des Cytoplasmas mit entzündlicher Reaktion
Vergrößerung 1000-fach

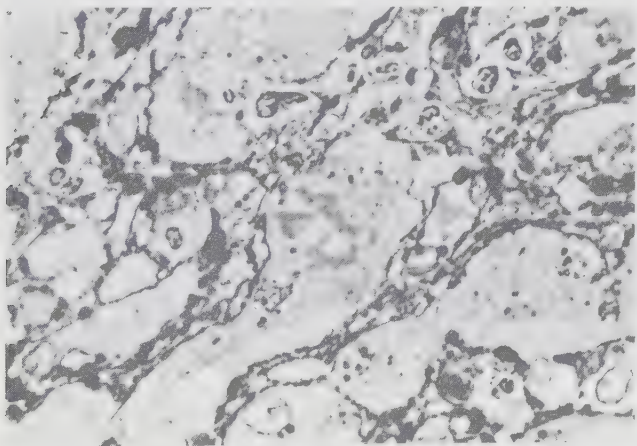


Abb. 8

"Hirschgeweihförmiges" alkoholisches Hyalin.
Verdickung der Gitterfasern in der Umgebung der
Epithelien. - Vergrößerung 1000-fach

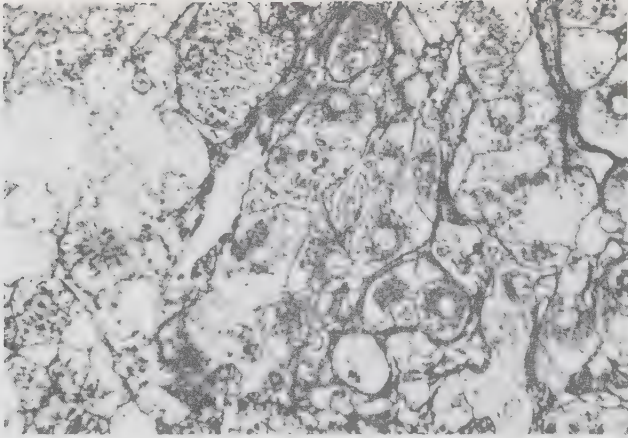


Abb. 9

Cytoplasmaverdichtungen

v. Kupffer'sche-Sternzellen bei einerseits der Citterfasern. - Vergrößerung 400-fach

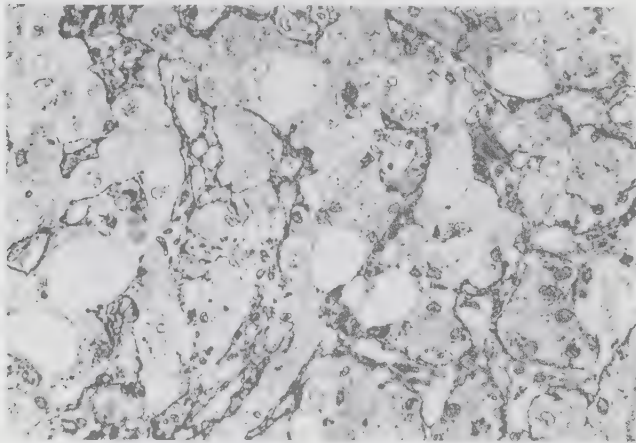


Abb. 10

Multiple Leberzellnekrosen in unterschiedlicher Ausprägung. - Vergrößerung 400-fach

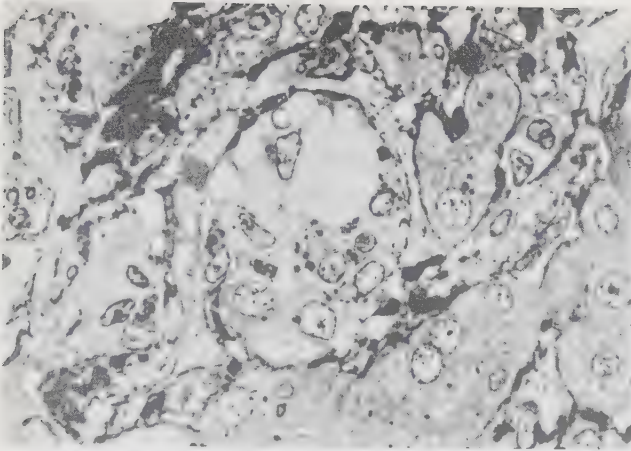


Abb. 11

Einzelzellnekrose mit Vermehrung mesenchymaler Elemente in der Umgebung. - Vergrößerung 1000-fach

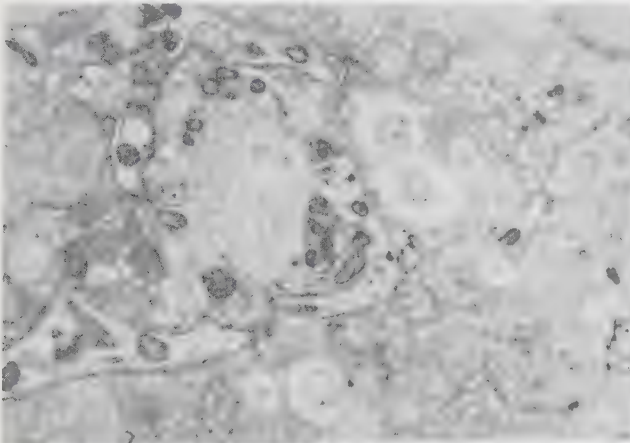


Abb. 12

Untergang einer gering verfetteten Leberzelle mit Ansammlung von Leukozyten. - Vergrößerung 1000-fach

Va: Diskussion

Diagnostische Wertigkeit der Semi-Dünnschnitte
im Vergleich zu Paraffinschnitten.

Um den diagnostischen Wert der Semi-Dünnschnitte zu prüfen, wurden die Ergebnisse der Untersuchungen mit den Befunden an paraffineingebetteten Schnitten verglichen. Voraussetzung eines solchen Vergleichs ist die gleichmässige Ausprägung der pathologischen Veränderungen in der gesamten Leber. Damit erfährt die Vergleichsmöglichkeit eine Begrenzung wenn es sich um Krankheiten handelt, die mit einer Störung der Läppchenstruktur einhergehen. Mit zunehmendem Umbau verliert erfahrungsgemäss das Leberpunktat an Repräsentanz. - Im folgenden sollen zunächst die Häufigkeit und Ausdehnung von Einzelbefunden und anschliessend daran die an Paraffinschnitten bzw. Semi-Dünnschnitten gestellten zusammenfassenden Diagnosen miteinander verglichen werden.

Der Fettgehalt wurde in den Paraffin-Schnitten in vier Grade (gering ausgeprägte, mässige, deutlich ausgeprägte und hochgradige Verfettung) eingeteilt. Eine solche kategoriale Schätzung des Fettgehaltes korreliert bei Paraffin-Schnitten gut mit dem tatsächlichen chemisch-nachweisbaren Triglyzeridgehalt der Leber (KREMER u. Mit. (19)). In der gleichen Weise wurde der Fettgehalt anhand von Semi-Dünnschnitten geschätzt. Bei einem Vergleich der Gesamtkollektive stimmte das Ergebnis

in 62 Fällen überein, d.h. die Verfettung wurde jeweils der gleichen Kategorie zugewiesen. Die weitere Gegenüberstellung der Ergebnisse (Tab. 2) zeigt, dass der Fettgehalt am Semi-Dünnschnitt in 37 Fällen überschätzt und in 16 Fällen unterschätzt wurde. Innerhalb der einzelnen Kategorien betrafen die Abweichungen bis zu zwei Stufen nach oben oder auch nach unten. Vergleicht man den Fettgehalt unter Berücksichtigung der histologischen Diagnosen (reine "Fettleber" , "Fettleber" mit Mesenchymreaktion bzw. reaktiver Hepatitis, "Fettleber" mit Cirrhose) so ergibt sich die relativ beste Übereinstimmung des kategorialen Fettgehaltes bei den Fällen mit reiner Leberverfettung. Hier wurde der Fettgehalt in 21 von 30 Fällen richtig eingeschätzt.(Tab. 3) Bei der Gruppe "Fettleber" mit Cirrhose wurde dagegen nur in 11 von 26 Fällen eine Übereinstimmung erzielt.

Diese Befunde bestätigen die Feststellung, dass die Relevanz des Punktates in Bezug auf das Gesamtorgan mit steigenden Umbauzeichen abnimmt. Weiterhin kann festgestellt werden, dass der Semi-Dünnschnitt zur Schätzung des Fettgehaltes weniger gut geeignet ist als der Paraffin-Schnitt. Offensichtlich ist der im Semi-Dünnschnitt betrachtete Organanteil auch bei intakter Läppchenstruktur der Leber zu klein, um eine repräsentative Schätzung des Fettgehaltes zu gestatten.

Zu einem anderen Ergebnis führt die Analyse der intrazytoplasmatischen Veränderungen. Herdförmige Zytoplasmaverdichtungen in Form peribiliärer und perinukleärer Anhäufungen im Semi-Dünnschnitt, die dem sogenannten alkoholischen Hyalin bzw. hyalintropfigen Plasmaentartungen im Paraffin-Schnitt entsprechen, kommen bei den Semi-Dünnschnitten wesentlich häufiger zur Darstellung. Insgesamt konnte an Paraffin-Schnitten in 24 Fällen alkoholisches Hyalin nachgewiesen werden; demgegenüber fanden sich die genannten Zytoplasmaverdichtungen am Semi-Dünnschnitt in 89 Fällen. Auch hier ergibt sich ein Zusammenhang mit den histologisch gestellten Diagnosen (siehe Tabelle 4). Sieht man in dem sogenannten alkoholischen Hyalin bzw. in den hyalinen Zytoplasmakörpern einen Hinweis auf die Ätiologie der Leberverfettung (toxische bzw. alkoholtoxische Schädigung) so erweist sich der Semi-Dünnschnitt hier dem konventionellen histologischen Präparat eindeutig überlegen.

Einzelzellnekrosen der Leberepithelien können am Semi-Dünnschnitt etwas häufiger nachgewiesen werden als am Paraffin-Präparat (siehe Tab. 4). Diese Feststellung trifft insbesondere Koagulationsnekrosen, die sich in Form von Councilman-bodies darstellen lassen. Nekrosen von verfetteten Zellen mit mesenchymaler bzw. leukozytärer Reaktion können dagegen mit beiden Methoden annähernd gleich häufig gefunden werden (Tab. 4).

Das Ausmass der Aktivierung der Sinusoidwandzellen wird bei den Diagnosegruppen "Fettleber" mit reaktiver Hepatitis bzw. "Fettleber" mit Cirrhose mit beiden Methoden annähernd gleich beurteilt. Geringe Unterschiede in den einzelnen Fällen können mit örtlich unterschiedlicher Ausprägung der Alteration erklärt werden. - Wesentlich erscheint, dass mit der Semi-Dünnschnitt-Technik die Form und das Ausmass der RES-Aktivierung besser dargestellt und zwischen den Fällen der Gruppe 1 (reine Fettleber) und Gruppe 2 (Fettleber mit Mesenchymreaktion) kein Unterschied gefunden werden konnte. Der Semi-Dünnschnitt zeigt auch bei den Fällen, die am Paraffin-Schnitt als unkomplizierte Leberverfettung bezeichnet wurden, eine Schwellung und meist herdförmige Vermehrung der Sternzellen, die mit dem Grad der Parenchymverfettung nicht im Zusammenhang steht. Nach diesen Ergebnissen erscheint es nicht mehr berechtigt, eine diagnostische Gruppe "Leberverfettung mit Mesenchymreaktion" von einer solchen ohne Mesenchymreaktion zu trennen.

Die Ausprägung der Fibrose des Periportalfeldes und der Verdickung bzw. Sklerose der intraazinären Gitterfasern wird in den beiden ersten Diagnosegruppen sowohl im Paraffin-Schnitt, als auch am Semi-Dünnschnitt weitgehend gleich beurteilt. Bei der Gruppe "Fettleber mit reaktiver Hepatitis" waren die Veränderungen besonders an Gitterfasern deutlich stärker ausgeprägt. Bei den Fällen der vierten Gruppe imponierte die Sklerosierung teils im

Paraffin-Schnitt, teils im Semi-Dünnschnitt stärker; diese Unterschiede dürften jedoch wiederum Ausdruck einer ungleichmässigen Verteilung der Leberveränderungen sein.

Über die Pigmente, die im LB-Schnitt auch durch Spezialfärbung differenziert werden können, lässt sich bei der Silberimprägnation nach Movat am Semi-Dünnschnitt keine sichere Aussage machen. Lediglich nach der Lokalisation kann eine mehr oder weniger wahrscheinliche Identifizierung vorgenommen werden. In Bezug auf die Pigmentdarstellung ist somit der konventionelle Paraffin-Schnitt geeigneter.

Summiert man die Einzelbefunde zu zusammenfassenden diagnostischen Beurteilungen, so ergeben sich in den Gruppen "Fettleber mit reaktivem Hepatitis" und "Fettleber mit cirrhotischen Umbau bzw. Cirrhose" keine Abweichungen. Mit beiden Methoden konnte jeweils dieselbe Diagnose gestellt werden. Unterschiede bestanden lediglich in gradueller Hinsicht: die entzündlichen Veränderungen, Fibrosierung der Periportalfelder, Sklerosierung des Gitterfasernetzes bzw. auch das Ausmass des Umbaus können im Einzelfall hinsichtlich ihrer Quantität gering differieren. Wesentlich erscheint dagegen, dass die Gruppen "reine Fettleber" und "Fettleber mit Mesenchymreaktion" am Semi-Dünnschnitt nicht voneinander differenziert werden können. Zusammenfassend ergibt sich damit, dass die Beurteilung des Semi-Dünnschnittes und des Paraffin-Schnittes

zur gleichen histologischen Diagnose führt, wenn man auf den Begriff der "Fettleber mit Mesenchymreaktion" verzichtet. Bezüglich der Einzelbefunde am Periportalfeld, Gitterfasersystem, RES und Parenchym ergeben sich bei beiden Methoden z.T. beträchtliche Abweichungen: je nach Abhängigkeit von der Fragestellung ist hier der Aussagewert der Paraffin-Schnitte oder der Semi-Dünnschnitte grösser. Der diagnostische Wert der Semi-Dünnschnitt-Technik besteht somit in der Möglichkeit einer zusätzlichen Informationsquelle.

LEBERVERFETTUNG: GRUPPEN 1-4, 115 FÄLLE

Semi-Dünnschnitte	Paraffin-Schnitte				Summe
	gering	mäßig	deutlich	hochgradig	
gering	18	7	3	-	28
mäßig	5	22	2	1	30
deutlich	1	17	15	3	36
hochgradig	-	2	12	7	21
Summe	24	48	32	11	115

Tab. 2

Die Zahlen in den dick umrandeten Feldern geben die Anzahl der Fälle mit übereinstimmender Beurteilung an: insgesamt 62 Fälle

LEBERVERFETTUNG: GRUPPE 1, 30 FÄLLE

Semi-Dünn-Schnitte	Paraffin-Schnitte				Summe
	gering	mäßig	deutlich	hochgradig	
gering	10	1	-	-	11
mäßig	2	6	-	1	9
deutlich	1	-	4	2	7
hochgradig	-	-	2	1	3
Summe	13	7	6	4	30

Tab. 3

Die Zahlen in den dick umrandeten Feldern geben die Anzahl der Fälle mit übereinstimmender Beurteilung an: insgesamt 21 Fälle.

NACHWEIS VON

Diagnose - gruppe	Anzahl der Fälle	alkoholischem Hyalin		Nekrosen verfett Epithelien		Councilman bodies	
		Paraffin	Semi - Dünn	Paraffin	Semi - Dünn	Paraffin	Semi - Dünn
1	30	1	18	3	9	1	3
2	21	0	18	12	11	0	0
3	38	5	35	28	27	6	9
4	26	18	18	21	26	2	10
Summe	115	24	89	64	73	9	22

Tab. 4

Die Zahlenangaben entsprechen den jeweiligen Fallzahlen innerhalb der Diagnosegruppen.

V b: Pathogenetische Wertigkeit der Semi-Dünnschnitte

Formale Pathogenese der Fettleberhepatitis bzw. Fettschirrhmose.

Der Übergang einer Fettleber in eine Fettschirrhmose ist in der Literatur so oft beschrieben und beobachtet worden, dass an dieser Entwicklung kein Zweifel mehr besteht. Ausgehend von der rein formalen Einteilung in verschiedene Stadien nach KALK (14) gibt es mehrere Hypothesen, die die Schirrhmoseentstehung zu erklären versuchen. In der Einleitung wurde bereits auf diese Hypothesen näher hingewiesen. Im folgenden soll deshalb versucht werden, anhand der eigenen Ergebnisse zu diesen Auffassungen Stellung zu nehmen. Dabei wird es im besonderen notwendig sein, zu prüfen, inwieweit die Untersuchung am Semi-Dünnschnitt bislang erarbeitete histologische und elektronenmikroskopische Ergebnisse zur Frage der "Fettleberhepatitis" bestätigt bzw. inwieweit sie durch zusätzliche Befunde die Abgrenzung einer "Fettleberhepatitis" von Hepatitiden anderer Genese gestattet. Eine analoge Fragestellung ergibt sich für das Stadium der sogenannten "Fettschirrhmose".

Von HARTROFT (11) wurde die Meinung vertreten, dass in der verfetteten Leber Fettsysten auftreten, bei deren Platzen das freiwerdende Fett als Fremdkörperreiz wirkt und so eine Entzündung hervorruft, die zu Vernarbungen und Fibrosierungen führt. Diese tierexperimentell gefundenen

Ergebnisse lassen sich beim Menschen nicht nachweisen. Durch die angewandte Methode kann der Übergang von grobtropfig verfetteten Leberepithelien in Fettcysten gut dargestellt werden: dabei finden sich zunächst Defektbildungen der Zellmembranen benachbarter Epithelien, die allmählich von einem Zusammenfliessen der Fetttropfen gefolgt werden. Dieses Phänomen entwickelt sich unabhängig vom Verfettungsgrad der Leber und ist auch bei gering ausgeprägter Verfettung nachweisbar. Die beobachteten Cysten erreichen jedoch nie die von HARTROFT (11) bei Tieren beschriebene Grösse und sind nur selten von einer entzündlichen Reaktion begleitet.

Die Mehrzahl der Autoren (THALER (34), POPPER und SCHAFFNER (24), KALK (14), AVENARIUS (2) geht heute davon aus, dass die "Fettleberhepatitis" eine sekundäre entzündliche Reaktion darstellt, die sich in einer metabolisch oder toxisch geschädigten Leber entwickelt. Dabei ist z.Zt. noch umstritten, ob auch eine rein metabolische Leberschädigung (z.B. Verfettung beim Diabetes mellitus) von entzündlichen Reaktionen befolgt wird (TAKASHI HANO (32) THALER (34)).

Als Ausdruck einer toxischen Leberschädigung am Paraffinschnitt werden angesehen: Zellschwellung, Cholostase, Nekrosen in Form von hyalinen Körpern, Cytolysen und Untergang verfetteter Zellen in unterschiedlichem Ausmasse,

fokale Cytoplasmanekrosen als bizarre Eiweissfällungen (sogenannte Mallory-Körper) Vermehrungen des glatten endoplasmatischen Retikulums, sowie Cytoplasmaverdichtungen in Kernnähe bzw. am peribiliären Zellpol. (KLINGE (17), LAPP (20), POPPER und MEDLINE (25), RHODIN (27)).

Von KLINGE (17) wird weiterhin eine Glykogenstapelung im Cytoplasma angeführt. Elektronenoptisch konnten diese Befunde bestätigt werden (PORTA u. Mitarb. (26)).

Darüber hinaus wird eine Schwellung von Mitochondrien nachgewiesen. Die lichtmikroskopisch sichtbare eosinophile Degeneration (das sogenannte alkoholische Hyalin) ist in unterschiedlichen Formen anzutreffen: man erkennt rundliche oder unregelmässig geformte Massen, die anfangs fein granuliert, später kondensiert und homogen erscheinen, oder auch ein Maschenwerk bilden. Von KERN und Mitarb. (15) wird darauf hingewiesen, dass es sich dabei um Verklumpung von Mitochondrien oder alteriertem endoplasmatischem Retikulum handelt. Die von POPPER und MEDLINE (25) elektronenmikroskopisch nachgewiesene Verdichtungszone des Cytoplasmas am peribiliären Zellpol wird im wesentlichen von Teilen des Golgi-Apparates und agranulärem endoplasmatischem Retikulum gebildet. Bei bestehender intrahepatischer Cholestase zeigte sich ein Defekt des hepatozellulären Gallesekretionsapparates, der sich durch eine Erweiterung der Gallenkanalikuli und verkleinerte oder fehlende Mikrovilli auszeichnet. Diese Veränderungen sind bedingt durch Druckerhöhung bei Galleabflussstörung oder durch Stoffwechselvorgänge bei intrahepatischer Cholestase,

hervorgerufen z.B. durch Virushepatitis, Medikamente und Alkohol.

Die gleichen Veränderungen bzw. Äquivalentbilder sind auch am Semi-Dünnschnitt zu erkennen. Wir finden perinukleäre Verdichtungen des Zytoplasmas, die granuliert oder homogen sein können. Dabei dürfte es sich am ehesten um Äquivalentbilder des alkoholischen Hyalins oder der sogenannten hyalinen Körper handeln. Auffallend ist die Häufigkeit mit der diese Zytoplasmaverdichtungen anzutreffen sind: sie sind nicht nur in wesentlich mehr Fällen als im Paraffin-Schnitt nachweisbar; sie finden sich auch beim Einzelfall in einer grösseren Anzahl von Zellen und zeigen hier eine zonale Anordnung. Gleichfalls nachweisbar ist die Zytoplasmaverdichtung am peribiliären Zellpol. Dabei ist bei der Movat-Färbung die Differenzierung von Gallepigment allerdings nicht mit Sicherheit möglich. Insgesamt konnten in 89 von 115 Fällen entsprechende Zytoplasmaverdichtungen nachgewiesen werden. - In stark verfetteten Zellen erkennt man am Semi-Dünnschnitt eine relative Verminderung von zytoplasmatischen Granula. Dieser Befund könnte mit dem elektronenmikroskopischen Nachweis einer quantitativen Verminderung der Zellorganellen bei toxischer Leberzellschädigung korrelieren.

Die Bedeutung dieser Epithelläsionen für die Entwicklung entzündlicher Reaktionen findet in den eigenen Befunden eine wesentliche Stütze. Es lässt sich feststellen, dass entzündliche Reaktionen im Sinne einer "Fettleberhepatitis" bzw.

auch bei der Ausbildung einer Cirrhose stets mit dem Nachweis toxischer Zellschädigung einhergehen. Die Tatsache, dass die gleichen Zeichen toxischer Leberzellschädigung auch in den Gruppen "reine Fettleber" sowie "Fettleber mit mesenchymaler Reaktion" nachweisbar sind, lässt u.A. den Schluss zu, dass die toxischen Schädigungen der späteren entzündlichen Reaktion vorausgehen. Es kann jedoch gleichfalls gefolgert werden, dass zur Auslösung entzündlicher Reaktionen zusätzliche Noxen von Bedeutung sein dürften. Diese zweite Folgerung stimmt überein mit der Ansicht von AVENARIUS und EGER (2) die postulierten, dass durch die alkoholische Leberzellschädigung die Toxizitätsschwelle für andere Stoffe herabgesetzt wird.

Die formale Pathogenese der "Fettleberhepatitis" lässt sich an Hand der Semi-Dünnschnitte wie folgt darstellen:

Im Vordergrund der Veränderungen stehen Einzelzellnekrosen, die sich von Fall zu Fall in unterschiedlicher Häufigkeit nachweisen lassen. Die Nekrosen entwickeln sich offensichtlich häufiger in nicht oder nurmehr wenig verfetteten Zellen (mit schaumig-wabigem Zytoplasma), als in solchen die grosse Fettropfen enthalten. Die Nekrosen werden gefolgt von einer örtlichen Aktivierung der Sinusoidwandzellen, die zu Zellansammlungen auf der epithelialen Seite des Gitterfasernetzes führt. Man erkennt hier kleine "lymphozytoide" Zellelemente, grössere Zellen,

bei denen es sich offenbar um Makrophagen handelt, sowie stets einige gelapptkernige Leukozyten. Nach Abräumung der Zellnekrose sind einige pigmentbeladene Makrophagen nachweisbar; der Prozess führt schliesslich zu einer narbenähnlichen Verdickung bzw. Vermehrung von dicken und plumpen argyrophilen Fasern, sodass die Sinusoidwandungen örtlich gleichsam kollagenisiert erscheinen. Die Regenerationstendenz des Epithels ist offenbar gering; Teilungsfiguren in benachbarten Epithelien konnten in den eigenen Fällen nicht nachgewiesen werden. Der Prozess führt allmählich zu einer unregelmässigen Umgestaltung der Trabekel, die nach und nach aus unterschiedlich grossen Zellen bestehen bzw. eine regelmässige, zweireihige Anordnung der Leberepithelien vermissen lassen. Dabei kann es zu Unterbrechungen des normalen Trabekelverlaufes kommen. - Eine weitere, seltenere Form von Epithelnekrosen entwickelt sich im Zusammenhang mit verfetteten Epithelien: man erkennt hier um einen Fetttropfen, der zum Teil noch von einem schmalen Cytoplasmasaum umgeben ist, eine Ansammlung von vorwiegend leukocytären Zellelementen, dazwischen finden sich höchstens einige wenige Makrophagen.

Die Zellmembranen der Epithelien sind dabei nicht mehr nachweisbar. Auch hier erkennt man in der Umgebung der zugrundegegangenen Zelle schliesslich eine Anhäufung von pigmentierten Makrophagen. Ob dieser Modifikation des morphologischen Substrates eine pathogenetische Eigenständigkeit zukommt, muss offenbleiben, es scheint sich eher um eine Variante zu handeln, da zwischen beiden formalen Stadien auch Übergänge nachweisbar sind.

Die genannten Phänomene: Einzelzellnekrosen unterschiedlicher Art, Reaktionen des Sternzellsystems, Leukocytenansammlung, Verfaserung bzw. Vernarbung im Verlauf der Trabekel, sind mit und ohne Alterationen der Periportalfelder nachweisbar. Auch in Fällen mit zahlreichen Epithelnekrosen und Reaktionen können die periportal Veränderungen (Zellinfiltrate, Faserbildung usw.) diskret sein bzw. sogar fehlen; andererseits finden sich Fälle mit mehr oder minder fortgeschrittenem cirrhotischem Umbau, bei den die genannten epithelialen Läsionen nur vereinzelt zu erkennen sind. (LAPP (21), KALK (14), KLINGE (17), SCHIAFFNER u.Mitarb. (31), THALER (33, 34). In einzelnen Fällen lassen sich auch sublobuläre Gruppennekrosen erkennen, die schliesslich von einem Gerüstkollaps gefolgt werden. Hierbei scheint es sich jedoch lediglich um eine quantitative Variante zu handeln.

Der Übergang der "Fettleberhepatitis" zur Cirrhose ist fliessend; das morphologische Befundbild ändert sich nur quantitativ in der Zunahme der Verfaserung und des Umbaues. Anhand des eigenen Materials ergeben sich somit keine Hinweiszeichen für eine etwaige "immunologisch" bedingte Verselbständigung des zur Cirrhose führenden Prozesses in Form von zusätzlich auftretenden plasmocytoiden Zellen . (29, 30, 31).

In gleicher Weise lässt sich feststellen, dass die Auffassung von KALK (14), der bei der Cirrhoseentwicklung den Veränderungen im periportal Bereich einen wesentlichen Anteil

zuschreibt, aufgrund unserer Erfahrungen nicht bestätigt werden kann. Zur Frage einer chronischen und akuten Verlaufsform der "Fettleberhepatitis" bzw. eines schleichenden oder raschen Übergangs in Cirrhose, wie er von THALER (33,34) und anderen beschrieben worden ist, lässt sich anhand des eigenen Materials nicht Stellung nehmen. Die dargestellte formale Pathogenese der sogenannten "Fettleberhepatitis" lässt somit eine Abgrenzung von Hepatitiden anderer Genese zu, die sich zufällig in einer verfetteten Leber entwickeln. Es dürfte deshalb berechtigt sein, die "Fettleberhepatitis" auch morphologisch und formal als eigenständiges Krankheitsbild aufzufassen. Der Übergang in eine Cirrhose erfolgt fließend, sodass mindestens in den Anfangsstadien der Cirrhosebildung die Charakteristika der "Fettleberhepatitis" noch nachweisbar sind.

Zur Pathogenese der "Fettleberhepatitis" konnte in Übereinstimmung mit zahlreichen Autoren der Literatur (POPPER und SCHÄFFNER (24), THALER (33, 34), KLINGE (16, 17), AVENARIUS und EGGER (2), LEBACH (22), wahrscheinlich gemacht werden, dass eine toxische Leberzellschädigung der entzündlichen Reaktion vorausgeht. Da in der Regel die toxische Schädigung mit einer Leberverfettung einhergeht, erscheint der Name "Fettleberhepatitis" gerechtfertigt. Andererseits gibt es jedoch viele Fälle von Leberverfettung, in denen entzündliche Reaktionen nicht auftreten. Nach einer Zusammenstellung von THALER (34) wird nur in 18 % der

"Fettlebern" das oben beschriebene Bild der "Fettleberhepatitis" angetroffen. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Hepatitis nicht in Abhängigkeit vom Ausmass der Leberverfettung sich entwickelt (BERTRAND et coll. (3)). Da der Begriff der "Fettleber" nach KALK (14) erst für einen Verfettungsgrad zutrifft, bei dem etwa die Hälfte und mehr aller Epithelien mit Fett beladen sind, wäre definitionsgemäss die Bezeichnung "Fettleberhepatitis" für einen grossen Teil der in der Literatur beschriebenen und eigenen Fälle unzutreffend. Es erscheint deshalb sinnvoller von "Leberverfettung mit reaktiver Hepatitis" zu sprechen, wobei der Nachweis toxisch bedingter Epithelschäden vorausgesetzt werden muss. Diesem Konzept würde die Bezeichnung "toxische Leberverfettung mit reaktiver Hepatitis" am ehesten entsprechen.

VI: Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 115 Fälle mit den histologischen Diagnosen "Leberverfettung", "Leberverfettung mit mesenchymaler bzw. entzündlicher Reaktion" und sogenannte "Fettcirrhosen" anhand von Semidünnschnitten nachuntersucht.

Von Anteilen bioptisch gewonnener Leberpunktate wurden nach Methacrylateinbettung mit Ultra-Mikrotomen (Fernandez-Moran der Firma Leitz, Reichel OM-U2) Semi-Dünnschnitte mit einer Dicke von 0,1 - 0,2 μ hergestellt. Diese wurden nach Movat silberimprägniert und in Eukitt eingedeckt.

Die Schnitte wurden befundet und die Ergebnisse mit den Diagnosen der routinemässig angefertigten Paraffin-Schnitte verglichen. Obgleich alle histologischen Untersuchungen durch die ihnen unvermeidbar anhaftende Subjektivität belastet sind, ergibt sich, dass die Beurteilung des Semi-Dünnschnittes und des Paraffinschnittes zu gleichen histologischen Diagnosen führt, wenn man von der quantitativen Schätzung des Fettgehaltes absieht und auf den Begriff "Fettleber mit mesenchymaler Reaktion" verzichtet. Im Bezug auf die Einzelbefunde am Periportalfeld, Gitterfasersystem, RES und Parenchym ergeben sich mit beiden Methoden zum Teil beträchtliche Abweichungen. Abhängig von der Fragestellung ist dabei der Aussagewert der Paraffin-Schnitte oder der Semi-Dünnschnitte grösser. Letztlich bietet der Semi-Dünnschnitt eine zusätzliche Informationsquelle durch die Darstellung von Äquivalentbildern elektronenoptischer Befunde.

Zur formalen Pathogenese der "Fettleberhepatitis" und sich daraus entwickelnder Cirrhose konnte wahrscheinlich gemacht werden, dass eine toxische Leberzellschädigung der entzündlichen Reaktion vorausgeht. Andererseits ist die Hepatitis unabhängig vom Ausmass toxischer Leberzellveränderungen

wie Verfettung und Cytoplasmaverdichtungen anzutreffen. Dabei sind die zu beachtenden Zellnekrosen und mesenchymalen Reaktionen derart, dass sie eine klare Abgrenzung zu Hepatitiden anderer Genese, die sich zufällig in einer verfetteten Leber finden, zulassen.

Formalpathogenetisch erscheint es berechtigt, die "Fettleberhepatitis" als eigenständiges Krankheitsbild aufzufassen. Diese Bezeichnung wird jedoch den pathogenetischen Voraussetzungen nicht voll gerecht. Nach den Beobachtungen in unserem Untersuchungsgut kann postuliert werden, dass die primäre toxische Schädigung die Leberzelle für andere Noxen empfindlicher werden lässt, somit der Entstehung einer Hepatitis Vorschub leistend. Es erscheint uns daher angebracht, bei Nachweis toxischer Schäden im Semi-Dünnschnitt von einer "toxischen Leberverfettung mit sekundär reaktiver Hepatitis" zu sprechen, wobei der Übergang in eine Cirrhose fließend ist.

VII: Literaturverzeichnis

- 1) ADDISON T.: Observations on fatty degeneration of the liver
Guy's HospRep. 1.476 (1836)
- 2) AVENARIUS, H.J. und
EGER, W.: Alkoholfettleber und Sekundärschaden, Materia Medica Nordmark
XIX/5 (1967) 283-299
- 3) BERTRAND, L.; A.PAGÈS
et H. MICHEL: Rev.int.Mép. 18(1968)351
- 4) BECKETT, A.G.; A.V.
LIVINGSTONE u.K.R.HILL:
Akute alcoholic hepatitis
Brit. med.J. (1961) II, 1113
- 5) COHNHEIM, J.: Vorlesungen über allg. Pathologie
Bd. 1, S. 631-657 (1882)
- 6) CONNOR, C.L.: The etiology and pathogenesis of
alcoholic cirrhosis of the liver.
Amer.J.Path. 14, 347 (1938)
- 7) COSSEL, L.: Die menschliche Leber im Elektronen-
mikroskop
VEB Gustav Fischer-Verlag Jena (1964)
- 8) FOERSTER, A.: Handbuch der spez.path. Anatomie
S. 110-112 (1854)

9. FRERICHS, F.T.: Med.Klinik der Leberkrankheiten 1 (1858) 285-323
10. GANOTE, C.E. and H.L. MOSES: Light and dark cells as artifacts of liver fixation
Lab. Invest. 18 (1968) 740-745
11. HANTROFT, W.S. and J.H. RIDOUT: Pathogenesis of cirrhosis produced by choline deficiency: Escape of lipids from fatty hepatic cysts into biliary and vascular systems.
Amer.J.Path. 27 (1951) 951
12. HIMSWORTH, H.P.: Lectures on the liver and its diseases. 2nd edit. Oxford: Blackwell 1950
13. SCHIKAWA, Atuski: A note on the dark cells of the exocrine pancreas
(Dept.Anat., Tohoku Univ.School Med., Sendai)
Arch. histol. jap. 20 (1967) 79 - 88
14. KALK, H.: Über die Fettleber
Münch.Med.Wschr. 23, 1141-1147 (1965)
15. KERN, W.H.; W.P.NIKKELSEN and F.L. TURRILL: The Significance of hyaline Nekrosis in Liver Biopsies
Surg. Gynec. et Obstet. (October 1969) 749 - 754

16. KLINGE, O.: Toxische Hepatose bei Kalothan-
Narkose
Klin.Wschr. 43 (1965) 1042-1049
17. KLINGE, O.: Chronische toxische Hepatosen und
ihre morphologische Beziehung zur
chronischen Hepatitis
Verhandlungsberichte der Mainzer
Tagung für Pathologie 1969
18. KNICK, B.; H.J.
LANGE, F.R. KÜSSLING;
D.SKOLUDA und G.
KREMER: Frühdiabetische Lipoidstoffwechsel-
anomalien bei Myokardinfarkt und
arterieller Verschlusskrankheit
Dtsch.Wschr. Sonderdruck 41 (Okt.
1968) 1954-1959
19. KREMER, G.J.; KÜSS-
LING, F.R.; LANGE,
H.JYND VICTOR, N.: Bestimmung des Fettgehalts in der
Leber
Dtsch.Med.Wschr., Sonderdruck
(24. Januar 1969) Nr. 4, S.163-169
20. LAPP, H.: Die submikroskopische Organisation
der Leberzelle
Münch. med. Wschr. 105 (1963) 1 - 12
21. LAPP, H.: Morphologie der Fettleber
Med. Ernähr. 5 (1964) 49-53

22. LELBACH, W.K.: Leberschäden bei chronischem Alkoholismus
Acta Hepato-Splenologica 1 (1967) 9 - 40
23. MOSCHDOWITZ, E.: Laennec cirrhosis: Its histogenesis, with special reverence to the role of angiogenesis.
Arch. Path. (Chicago) (1948) 45, 187
24. POPPER, M. und SCHAFFNER, F.: Die Leber, Struktur und Funktion deutsche Übersetzung und Bearbeitung von Prof. Dr. W. Eger und Dr. J. Haller
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1961)
25. POPPER, H. und A. MEDLINE: Die "Organellen-Pathologie"
Münch.med.Wschr. 31 (1969) 1569-1573
26. PORTA, E.A.; B.J. BERGMAN and A.A.STEIN: Acute alcoholic hepatitis
Be.Path. 68
27. RHODIN, J.A.G.: An Atlas of Ultrastructure
W.B. Saunders Company Philadelphia and London (1963) 70 - 72
28. ROKITANSKY, C.A.: Skizze der Grössen- und Formabweichungen der Leber, Bruchstück.
Med. Jahrb. des kaisl.königl.österr. Staates, Bd. 29 oder neueste Folge
Bd. 20, Wien 1839, S. 557

29. SCHAFFNER, F.: Stadieneinteilung der Fettleber
II. Kongressinformation, Weltkongress
Gastroenterologie, München, 1961
30. SCHAFFNER, F. and
H. POPPER: A phagocytic and protein-forming
mesenchymal cell in human cirrhosis.
Nature 196 (1962) 684-685
31. SCHAFFNER, F.; T.
BARKA und H. POPPER: Hepatic mesenchymal cell reaktion
in liver disease
Exp. molec. Path. 2 (1963) 419-441
32. TAHASHI, Iano: Pathohistological study of the liver
cirrhosis in diabetes mellitus
Kobe J. Med. Sci. 14, (1968) 87 - 106
33. THALER, H.: Die Fettleber und ihre pathogenetische
Beziehung zur Fettschirrhose
Virch. Arch. path. Anat. 335 (1962)
180-210
34. THALER, H.: Leber Biopsie, Ein klinischer Atlas
der Histopathologie
Springer-verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1969)
35. VASBERG, F.: The structure of the wall of the
hepatic sinusoids in the electron
microscope
Zschr. Zellforsch. 49 (1956) 13-32

Herrn Professor Dr. F.K. Kössling gilt für die
freundliche Überlassung und umsichtige Betreuung
dieser Arbeit an dieser Stelle mein besonderer
Dank.

VIII: Lebenslauf

Elke HERRMANN, geboren am 17.4.1947 in Mainz

Eltern: Friedrich Herrmann, Kaufmann

Maria Josepha Herrmann, geborene Emrich

Schul Ausbildung:

Volksschule Mainz Ostern 1953 - 1957

Gymnasium Mainz Ostern 1957 - 1966

Abitur Mainz 1.3.1966

Studium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Med. Fakultät:

Physikum September 1968

Staatsexamen 7.12.1971

Medizinalassistentenzeit:

15.1.1972 bis 15.5.1972	Pathologisches Institut der Joh. Gutenberg-Universität Mainz
1.6.1972 bis 30.9.1972	Chirurgische Klinik der Städt. Krankenanstalten Wiesbaden
1.10.1972 bis 31.1.1973	Abt. für Innere Medizin des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim

Danach werde ich meine Ausbildung zur Fachärztin der Anaesthesie am Institut für Anaesthesiologie der Universitätskliniken Mainz beginnen.

